Aus der 4. Medizinischen Universitätsklinik
im Städt. Robert-Koch-Krankenhaus
Direktor: Professor Dr. Dennig

Die Beeinflussung des Verhaltens der Blutmilchsäure bei körperlicher Arbeit durch Askorbinsäure

---

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Medizinischen Doktorgrades

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

KLAUS GROTH

aus Salzwedel

Tag der Promotion: 31. Mai 1941

Buchdruckerei Franz Linke, Berlin NW 7, Marienstr. 13

M 71

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. L. Kreuz
Referent: Dr. habil Groscurth
Korreferent: Dr. von Bergmann

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Von praktischem Interesse für die Sport- und Wehrmedizin haben sich einige in den letzten Jahren erschienene Arbeiten gezeigt, die auf den Zusammenhang zwischen körperlicher Arbeit und Askorbinsäurestoffwechsel hinweisen. Sie berichten vom Nachlassen der körperlichen Leistungsfähigkeit durch die auf Grund des Mehrverbrauchs entstandene C-Hypovitaminose bzw. von einer Leistungssteigerung durch entsprechende Mehrzufuhr des Vitamins bei Sportlern.

Belastet man nach der Methode von Gander und Niederberger die Versuchsperson mit 300 mg Vitamin C, so beträgt nach 4 bis 6 Stunden der Gehalt des Urins über 5 mg %, wenn Sättigung im Organismus vorlag. Bei Vitaminmangel kann man das Defizit aus der Zahl der Belastungstage bis zur Ausscheidung von 5 mg % errechnen. Krainz stellte bei einem Sportlehrgang auf der Heeressportschule Wünsdorf fest, daß bei normaler Frühjahrsernährung 3/4 der Teilnehmer ein Defizit von über 1200 mg aufwiesen und der für den normalen Menschen angegebene Tagesbedarf von 50 mg bei intensiver körperlicher Arbeit nicht ausreichte, sondern zu Mangelzuständen führte, die sich in geringeren Leistungen und vorzeitiger Ermüdung zeigten.

Jezler und Hafter stellten ebenfalls an der Ausscheidung einen Mehrverbrauch von Vitamin C bei einmaliger sportlicher Dauerleistung fest (Schilanglauf) und fanden subjektive Leistungssteigerung der mit C gesättigten Teilnehmer.

Auch Wiebel berichtet, daß er bei Sportstudentinnen durch C-Sättigung neben Verbesserung des Schlafs und Appetits auch bessere Leistungen gesehen hätte.

Das Zeichen des Vitaminmangels beim Sportler ist also neben anderen Symptomen — Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme — die leichtere körperliche Ermüdung. Wo sich die Askorbinsäure im Muskelstoffwechsel auswirkt, ist noch nicht klar zu sehen. Daß sie einen Einfluß auf den Milchsäurespiegel hat, haben Tierversuche ergeben.

Der Milchsäuregehalt des Blutes war bei C-frei ernährten Meerschweinchen in Ruhe und Arbeit erhöht, durch C-Zufuhr nahm er ab, und zwar entsprechend der zugeführten Vitaminmenge, während gleichzeitig der Glykogengehalt in Muskulatur und Leber zunahm (Ratsimanga).

Ob nun beim Menschen die gleichen Verhältnisse vorliegen und in welchem Maße die Beeinflussung erfolgt, ist nun in folgenden Selbstversuchen geprüft worden.

Methodik.

Der An- und Abstieg der Blutmilchsäure wird bei gleicher Arbeit auf dem elektrischen Laufband vor und nach Askorbinsäuresättigung festgestellt.

Die Blutmilchsäure wird nach folgender Methode bestimmt (Oppenheimer und Pinkussen: Die Methodik der Fermente. III. Bd.):

1. Die Enteiweißung mit Trichloressigsäure.
2. Entzuckerung nach Salkowski und van Slyke.
3. Ueberführung der Milchsäure in Adehyd und indirekte jodometrische Bestimmung
   (Methode nach Fürth und Charnass).

Im einzelnen wurde wie folgt vorgegangen:
Der leicht angestauten*) Cubitalvene werden über 5 ccm Blut entnommen, hiervon sofort 5 ccm abpipettiert und in 20 ccm 6 prozentige Trichloressigsäure gebracht. Nun wird scharf zentrifugiert und filtriert.

14 ccm des enteiweißten Filtrates werden mit 4 ccm 10prozentiger Kupfersulfatlösung und 6 ccm 10prozentiger Calciumhydroxydsuspension versetzt (Reaktion mit Phenolphthalein alkalisch!), 30 Minuten stehen gelassen, wieder scharf zentrifugiert und filtriert. So erhält man genügend Filtrat, um die darin enthaltene Milchsäure doppelt zu bestimmen.

Dazu werden 8 ccm Filtrat zur Neutralisation und Ansäuerung mit 6 ccm 2 molarer Phosphorsäure und mit 10 ccm 10prozentiger Mangansulfatlösung versetzt, letzteres, um eine Weiteroxydation des sich bildenden Aldehyds durch überschüssiges Kaliumpermanganat zu vermeiden.

Der Destillationsapparat setzt sich zusammen aus einem Kjeldalkolben, einer Tropfvorrichtung mit graduiertem Tropftrichter, einem Liebig'schen Kühler, einer Vorlage und einer Wasserstrahlpumpe.

Die oben angegebene Lösung wird im Kjeldalkolben mit Aqua dest. auf 100 ccm aufgefüllt und mit Siedesteinen ver-

---

* Zwar ist in Versuchen ein Ansteigen der Milchsäurewerte durch die Stauung (künstliche Anoxämie!) beobachtet worden, doch war eine Entnahme ohne jede Stauung durch den schlechten Zustand der Venen — fünf Punktionen täglich — nicht gut möglich und eine schnelle Entnahme für die Versuche wichtiger, zumal ja der gleiche Fehler bei jeder Bestimmung gemacht wurde.

setzt, die gleichmäßiges Kochen gewährleisten. Nach Beginn des Siedens läßt man zu der kochenden Lösung in 10 Minuten 100 ccm n/200 Kaliumpermanganat zutropfen, noch etwas nachdestillieren und unterbricht dann das Sieden. Jetzt ist die Milchsäure völlig zu Aldehyd oxydiert, das mittels der Wasserstrahlpumpe durch den Kühler (zur Abschlagung des Wasserdampfs) in die Vorlage gesaugt worden ist, in der sich 3 ccm n/10 Kaliumbisulfitlösung und 0,3 ccm Standartazetatlösung befanden. Durch das Kaliumbisulfit ist das in die Vorlage strömende Aldehyd gebunden worden.

Nun wird in die Vorlage 1 ccm 1prozentige Stärkelösung in gesättigter Kochsalzlösung gegeben und zunächst das überschüssige, nicht gebundene Kaliumbisulfit mit n/10 Jodlösung annähernd und mit n/200 Jodlösung bis zur ersten schwachen Blaufärbung titriert. Dann wird mit Natriumbikarbonat abgesättigt (2 Teelöffel) und jetzt das vorher durch Aldehyd gebundene Bisulfit mit n/200 Jodlösung bis zur vorigen Bläuung titriert (indirekte Titration nach C l a u s e n).

1,0 ccm n/200 Jodlösung bei der letzten Titration entsprechen 0,225 mg Milchsäure, wonach sich die Milchsäure in 100 ccm Blut leicht errechnen läßt.

Durch eingeschaltete Bestimmungen mit Zinklaktatlösung während der Versuche werden die Methode und die verwendeten Reagenzien laufend kontrolliert.

Die Versuche wurden im März bei obst- und gemüsearmer Kost durchgeführt, die Vitamin C-Zufuhr war unzureichend. Um die Wirkung des Trainings ausschließen zu können, wird zunächst 4 Wochen auf dem Laufband täglich trainiert, Laufzeit, Tempo und Steigung allmählich gesteigert, bis nach 10 Tagen bei einer Steigung 40 (72 auf 1000 m oder 1 : 14) und Tempo 5 unseres Laufbandes die Laufzeit von 20 Minuten durchgehalten wird, was einer Strecke von 3800 m entspricht (185 m/Min.). Unter diesen Bedingungen wird nun 3 Wochen weitertrainiert und dann mit den Versuchen begonnen. Im Verlauf des Trainings zeigt der zunächst wechselnde Puls- und Blutdruckanstieg allmählich konstante Werte, so daß daraus auf gleichmäßiges Laufen geschlossen werden kann. Der Ruhepuls, der vorher um 60 lag, sinkt im Trainingsverlauf auf 42 ab.

Die folgenden Versuche werden morgens und nüchtern gemacht, um völlig konstante Bedingungen zu gewährleisten.

Nach 20 Minuten Ruhe auf dem Liegebett wird der Ruhewert abgenommen, dann 20 Minuten wie im Training gelaufen,

nach dem Lauf sofort, nach 10 und 20 und in einigen Versuchen auch nach 40 bzw. 60 Minuten wieder die Werte abgenommen. Auf diese Weise werden fünf Milchsäurekurven erhalten, die ein recht konstantes Verhalten zeigen (s. Tab. 1 und die Kurve).

Datum	Ruhe-wert	Nach d. Lauf	Erholung 10'	20'	40'	60'
4. 3.	26,5	107,7	68,2	46,2		
5. 3.	20,2	107,0	66,0	50,6		
6. 3.	20,0	—	64,1	44,1		
7. 3.	22,9	94,0	—	—		
8. 3.	—	100,0	—	49,1	24,8	22,6
Mittel-werte	22,4	102,0	66,1	47,3	24,8	22,6

Tab. 1. Blutmilchsäurewerte in mg% vor der Absättigung mit Askorbinsäure.

In der gleichen Weise wird jetzt in 6 Versuchen die Blutmilchsäurekurve mit Vitamin C-Belastung geprüft. Am ersten Tage wird vor dem Lauf 6 ccm Redoxon forte = 500 mg Askorbinsäure intravenös gegeben, vor den nächsten Versuchen je zwei Tage 20 Tabl. Redoxon = 1 g und zweimal zwei Tage 10 Tabl. Anschließend wird noch zweimal ohne Vitamingaben gelaufen. Die C-Sättigung wird am Askorbinsäuregehalt des Morgenurins festgestellt nach der Methode von Jezler und Niederberger: 2 ccm Harn werden mit 2 Tropfen Eisessig angesäuert, dann Farbstofflösung (1 Tabl. Dichlorphenolindophenol „Roche" in 50 ccm Wasser gelöst) zugegeben, bis der Farbumschlag 30 Sekunden bestehen bleibt. Dabei muß der Urin frisch gelassen sein, da bei Stehen an der Luft die Askorbinsäure durch Oxydation zerstört wird. Es entspricht 1 ccm verbrauchte Farbstofflösung einem Askorbinsäuregehalt von 1 mg%. Die Ausscheidungen zeigen nach der Sättigung nach den ersten hohen Gaben ein rasches Absinken trotz weiterer Zufuhr von 500 mg Askorbinsäure, ein sehr hoher Vitaminverbrauch. Deutlich ist das Absinken der Ausscheidung nach den Versuchstagen, das dem Mehrverbrauch durch die starke körperliche Anstrengung entspricht.

Die Beeinflussung der Milchsäurewerte zeigen Tab. 2 und die Kurve.

Bekanntlich entsteht die Milchsäure im Muskel aus Traubenzucker über phosphorhaltige Zwischenstufen (Laktazidogen). Dieser Zerfall liefert die Energie, die nötig ist, um die Kreatin-

phosphorsäure, das Phosphagen, wieder aufzubauen, das ja durch seinen Zerfall nach der heute geltenden Anschauung die zur Kontraktion erforderliche Energie liefert. Diese Vorgänge verlaufen anaerob. Erst nach der Entspannung wird in der Erholungsphase Sauerstoff zur Verbrennung der Milchsäure zu Kohlensäure und Wasser verbraucht. Doch verbrennt nur 1/4 bis 1/3 der gesamten Milchsäure, der größere Teil wird durch die bei dieser Verbrennung frei werdende Energie wieder zu Glykogen resynthetisiert, wie die Untersuchungen Meyerhofs am isolierten Muskel ergeben haben.

Im Gesamtorganismus liegen die Dinge naturgemäß verwickelter. Während in der Muskulatur sich die gleichen Vorgänge abspielen, wird der zur Milchsäurebildung nötige Traubenzucker nicht nur aus dem Muskelglykogen, sondern auch aus dem Blutzucker entnommen, der aus dem Leberglykogen nachgeliefert wird. Auf der anderen Seite ist durch den Anschluß an den Kreislauf auch das Schicksal der im Muskel gebildeten Milchsäure ein anderes. Sie diffundiert teilweise ins Blut, wird durch Niere, Lunge und im Schweiß ausgeschieden, unter Umständen auch in ruhenden Muskelgruppen wie am isolierten Muskel nach Meyerhof auf- und abgebaut. Zum Teil wird sie in der Leber wieder zu Glykogen aufgebaut, so verhindert die Leberarbeit eine Milchsäureanhäufung im Muskel und sorgt durch die Resynthese von Kohlehydrat für Zuckernachschub.

Die Blutmilchsäure ist auch von geringer Muskelarbeit beinflußbar. Von einem Spiegel ist nur bei völliger Muskelruhe von mindestens 20 Minuten Dauer zu reden. Er liegt beim einzelnen verschieden hoch, meist werden Werte zwischen 10 und 20 mg% angegeben. Mein Ruhewert lag mit 22 mg% ziemlich hoch.

Der Milchsäureanstieg hängt entscheidend von der Dauer der geleisteten Arbeit ab, nach kurzer schwerer Arbeit ein hoher Anstieg bis auf das 6fache des Ruhewertes, dem ein rascher Abfall folgt, nach 10 bis 20 Minuten ist der Ruhewert wieder erreicht. Nach länger dauernder Arbeit ist der Anstieg geringer, der Abfall langsamer, der Ruhewert oft nach einer Stunde noch nicht wieder erreicht. Nach stundenlanger Arbeit, auch wenn sie erschöpfend war, ist überhaupt kein Abweichen vom Ruhewert zu beobachten, wie Hans in seinen Versuchen nachweisen konnte.

Bei meinem erschöpfenden Lauf von 20 Minuten stieg der Blutmilchsäurewert von 22,4 mg% auf fast das 5fache bis 102,

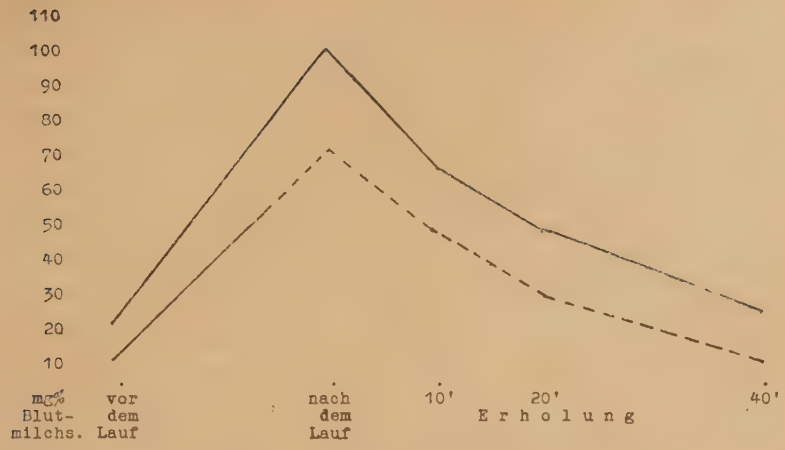
in 10 Minuten Erholung Abfall bis 66, das 3fache, in 20 Minuten bis 47, etwa das Doppelte des Ruhewertes. Die Proben nach 40 und 60 Minuten zeigen, daß nach 40 Minuten der Ruhewert fast, nach 60 Minuten völlig erreicht ist.

Die Zufuhr von Askorbinsäure beeinflußt nun die Milchsäurewerte erheblich, wie aus Abb. 2 und den Kurven ersichtlich ist. Nach der intravenösen Askorbinsäuregabe unmittelbar vor dem Lauf steigt der Arbeitswert, nur noch auf 87,5 mg%, doch zeigen die Ergebnisse der nächsten Tage, daß die volle Wirkung damit noch nicht erreicht ist.

Dat.	C-Gabe am Tag vorhen in Gramm vor d. Lauf	mg % im Morgen-urin	Ruhe-wert	Nach d. Lauf	Erholung 10'	20'	40'
9. 3.	0,5 g i. v.	2,8	18,4	86,9	65,0	55,4	26,5
10. 3.	1,0 per Os.	üb. 30					
11. 3.	1,0 „ „	„ 40	12,8	67,5	48 7	—	
12. 3.	0,5 „ „	19,8					
13. 3.	0.5 „ „	üb. 30	11,6	69,2	40,2	27,0	12,0
14. 3.	0,5 „ „	6 8	(gelaufen, aber keine Werte bestimmt)				
15. 3.	0,5 „ „	6,1	11,1	82,4	52,1	27,0	
16. 3.	—	3.1	14,2	71,1	56,3	32,0	
18. 3.	—	1,8	12,1	79,3	—	33,5	16,0
Mittelwerte (ohne 1. Tag):			12,4	73,9	49,3	29,9	

Tab. 2. Blutmilchsäurewerte in mg% nach der Absättigung mit Askorbinsäure.

Der Ruhewert ist jetzt fast um die Hälfte auf 12,4 abgesunken, der Arbeitswert liegt mit 73,9 mg% nur noch 3/4 so hoch wie vor den Vitamingaben. Der Abfall in den ersten 10 Minuten ist verhältnismäßig gleich geblieben, während nach 20 Minuten der Wert verhältnismäßig tiefer liegt. Nach 40 Minuten ist der Ruhewert vollständig erreicht. Berücksichtigt man, daß sonst bei niederen Arbeitswerten der Abfall langsamer vor sich geht, so wird der erhebliche Einfluß auf die Milchsäurebeseitigung deutlich.



Kurve der durchschnittlichen Blutmilchsäurewerte

——— vor und — - - - - nach Absättigung mit Askorbinsäure.

In welcher Weise der Einfluß der Askorbinsäure auf die körperliche Leistungsfähigkeit und speziell auf den Milchsäurestoffwechsel erfolgt, läßt sich heute noch nicht übersehen, doch zeigt eine Reihe von Arbeiten in die Richtung, in der wir zu suchen haben.

Die Tatsache, daß die oxydierte Form der Askorbinsäure durch Aufnahme von Sauerstoff wieder in die reduzierte Ausgangsform überführt werden kann, weist auf die Bedeutung bei der Zellatmung hin. Hier scheint also die Askorbinsäure als Wasserstofftransporteur in einem Dehydrasesystem zu wirken. Bekannt ist ja ihre aktivierende Wirkung auf andere Fermente, zum Beispiel die Blutkatalase.

Danach müssen wir also annehmen, daß die leistungsteigernde und ermüdungshemmende Wirkung von Askorbinsäure einmal durch direkten Eingriff in den Muskelstoffwechsel erfolgt und wir in der Herabsetzung der Milchsäurewerte einen sichtbaren Ausdruck dafür haben.

Daß aber auch andere Organe an der Leistungssteigerung beteiligt sind, läßt sich aus folgendem schließen: T o n u t t i hat nachgewiesen, daß Askorbinsäure nur im Augenblick des Bedarfs in der betreffenden arbeitenden Zelle erscheint. Im körperlichen Training wurde aber Zunahme der Askorbinsäure außer im Skelettmuskel auch in Herz, Leber und Lunge gefunden.

Danach haben wir es bei der Beeinflussung des Milchsäurestoffwechsels wahrscheinlich mit zwei Wirkungen zu tun:

1. Die Herabsetzung der Milchsäurebildung in der Muskulatur und

2. eine schnellere Milchsäurebeseitigung, die besonders auf das bessere Glykogenbildungsvermögen in Leber und Muskulatur zurückzuführen ist, das ja in Tierversuchen erwiesen ist.

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß nach Absetzen der Askorbinsäurezufuhr die Wirkung auf Ruhe- und Arbeitswert noch anhält, während die Erholung schon sichtlich langsamer vonstatten geht.

Subjektiv wurde mir die oben angeführte, in anderen Versuchen festgestellte Wirkung der Askorbinsäurezufuhr recht deutlich. Während vorher das Durchhalten der letzten fünf Minuten ziemlich viel Energie kostete, erschien mir jetzt die Laufzeit wesentlich kürzer. Der tote Punkt, den ich sonst regelmäßig nach etwa 15 Minuten feststellte, machte sich nicht mehr bemerkbar. Die Muskelhärte und der leichte Kater in den Waden, die sonst nach jedem Lauf bestanden hatten, gaben sich schon nach der ersten Vitaminzufuhr.

Zusammenfassung.

Auch beim Menschen ließ sich neben der subjektiven Leistungssteigerung eine Beeinflussung des Milchsäurestoffwechsels durch Askorbinsäurezufuhr nachweisen.

1. Der Ruhewert der Milchsäure im Blut wurde auf fast die Hälfte herabgesetzt.

2. Bei der gleichen Arbeit stieg die Blutmilchsäure nur noch $^3/_4$ so hoch an.

3. Der Abfall der Milchsäure in der Erholung ist beschleunigt.

4. Während nach Absetzen der Askorbinsäurezufuhr der Einfluß auf Ruhe- und Arbeitswert noch bestehen bleibt, läßt die Wirkung auf die Milchsäurebeseitigung schon nach.

Für die Ueberlassung der Arbeit und die Unterstützung bei der Durchführung der Versuche danke ich an dieser Stelle Herrn Oberarzt Dr. Groscurth, für die freundliche Hilfe bei den Milchsäurebestimmungen Herrn Professor Dr. Lohmann.

Schrifttum.

1. Abderhalden: Physiologische Chemie.
2. Rein: Physiologie des Menschen.
3. Stepp-Kühnau-Schröder: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung.
4. Burmeister-Wachholder: Klin. Wochenschr. 1939, Nr. 3, S. 85 f.
5. Krainz: Med. Klinik 1939, Nr. 47, S. 1503 ff.
6. Jezler-Hafter: Wiener Med. Wochenschr. 1939, Nr. 12, S. 332 ff.
7. Wiebel: Deutsche Med. Wochenschr. 1939, Nr. 2, S. 60.
8. Schenk: Münch. Med. Wochenschr. 1925, Nr. 48, S. 2100.
9. Pflügers Archiv: 1935, Bd. 235. Alpern-Simonson u. a.
10. Partos: Pflügers Archiv 1935, Bd. 236.
11. Schneider-Widmann: Klin. Wochenschr. I, 1925, S. 761 ff.
12. Mendel-Engel-Goldschneider: Klin. Wochenschr. I, 1925, S. 252 ff.
13. Oppenheimer: Handb. d. Biochemie, Ergänz.-Werk, III. Bd.
14. Meythaler: Klin. Wochenschr. 1937, Nr. 27, S. 951.
15. v. Szent Györgyi: Deutsche Med. Wochenschr. 1932, Nr. 22, Seite 852.
16. Sieverts: Pflügers Archiv 1939, Bd. 242, H. 6.
17. Billing: Pflügers Archiv 1935, Bd. 735.
18. Wachholder: Pflügers Archiv 1935, Bd. 236.
19. Altenburger: Klin. Wochenschr. 1936, II.
20. Hamel: Klin. Wochenschr. 1937, Nr. 32, S. 1107.
21. Wachholder und Podesta: Pflügers Archiv 1937, Bd. 238, H. 5, S. 615 ff.
22. Ratsimanga: Comptes rendus des Séances de la Société de Biologie, 1937, Bd. 126, Nr. 34, S. 1134 ff..
23. Tonutti: Klin. Wochenschr. 1937, Nr. 24, S. 168.
24. Hans: Blutveränderungen nach kurzdauernder schwerer und langdauernder leichterer körperlicher Arbeit.
25. Oppenheimer und Pinkussen: Die Methodik der Fermente.

Lebenslauf.

Ich wurde am 19. Juni 1917 als 5. Sohn des damaligen Regierungs-Baumeisters Wilhelm Groth und Frau Konradine geb. Zechlin in Salzwedel (Altmark) geboren.

Ich besuchte die Vorschule und das staatl. Gymnasium in Minden, seit 1929 die humanistische Abteilung des Arndt-Gymnasiums in Berlin-Dahlem, wo ich Weihnachten 1935 meine Reifeprüfung ablegte.

Nach Ableistung meines Arbeitsdienstes trat ich Ostern 1936 als Fahnenjunker im Sanitätskorps in das Heer ein, studierte in Marburg, Tübingen und Berlin. Im Sommer 1938 bestand ich in Berlin das ärztliche Vorexamen.